

## 山形におけるアデノウイルスの疫学と小児急性気道感染症（1986年-1991年）

著者	坂本 美千代
号	2622
発行年	1994
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21013">http://hdl.handle.net/10097/21013</a>

氏 名（本籍）                    坂            本            美   千   代

学 位 の 種 類                    博            士   （ 医   学 ）

学 位 記 番 号                    医            第   2 6 2 2   号

学位授与年月日                    平 成   6   年   2   月   23   日

学位授与の条件                    学位規則第4条第2項該当

最   終   学   歴                    昭 和 47 年 3 月 24 日  
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                    Longitudinal Investigation for Epidemiologic  
and Clinical Features of Adenovirus Infections  
in Acute Respiratory Illnesses Among Children  
in Yamagata, Japan (1986-1991).  
（山形におけるアデノウイルスの疫学と小児急性  
気道感染症（1986年-1991年）

（主 査）

論 文 審 査 委 員                    教授 森            昌 造            教授 今 野 多 助

教授 菅 村 和 夫

# 論文内容要旨

## 目 的

アデノウイルス (Ad) は現在血清型で 1～41 型に分類されているが、最近では DNA の分析により A～G 群に分類されるようになった。Ad は小児急性気道感染症 (ARI) の主要な病因であるが、Ad1, 2, 5, 6 (C 群) と Ad3 (B 群) が主で、ときに Ad4 (D 群) および Ad7 (B 群) が流行する。これらのほとんどがアメリカの成績で、わが国をはじめ他の地域では Ad の詳細な疫学研究はなされていない。その理由はウイルス分離に基づいた疫学調査が困難だったからである。

1986 年沼崎らがウイルス分離用に開発したマイクロプレート法は大量の検体が処理できるので、われわれは 1986 年 1 月から 1991 年 12 月まで 6 年間に山形市立病院済生館小児科を訪れた ARI 患者から年間を通じて咽頭ぬぐい液を採取し、マイクロプレート法で Ad を分離し、山形における Ad の疫学と小児 ARI-Ad 感染症の全貌を明らかにしたので報告する。

## 材 料 と 方 法

対象はすべて山形市立病院済生館小児科を訪れた患者で、体温が 37.5℃以上または呼吸器症状を示したものを選別した。咽頭ぬぐい液を採取し 4℃に保存、週 2 回国立仙台病院ウイルスセンターでは直ちにマイクロプレート法の HEF (ヒト胎児繊維芽細胞), HEp-2, Vero, MDCK, HMV-II の 5 種類の細胞に接種し、Ad の同定は抗血清による中和試験で行った。

## 成 績

1) Ad の型別 : 分離を試みた 26,793 例のうち HEF で 989 例 (3.7%) から Ad が分離されたが、DNA 分類の群によって細胞感受性が異なった。Ad3 (B) は  $\text{HEF} > \text{HEp-2}$ , Ad1, 2, 5, 6 (C) は  $\text{HEF} = \text{HEp-2}$ , Ad4 (D) は  $\text{HEF} < \text{HEp-2}$ 。すなわち、マイクロプレート法で HEF, HEp-2 両細胞を使用したことにより Ad が高率に分離された。

型別の比率は Ad1 : 170 (17.2%), Ad2 : 181 (18.3%), Ad3 : 544 (55.0%), Ad4 : 4 (0.4%), Ad5 : 66 (6.7%), Ad6 : 24 (2.4%), Ad7 : 0 (0.0%) で、Ad4 がわずかに 4 株、Ad7 が全く分離されなかった。

2) 季節分布 : Ad1, 2 は年間を通じて毎月コンスタントに分離されたが、夏季に多く分離された。Ad5, 6 は分離率が低いため検体数が多いときに分離されたが、季節的には Ad1, 2 と同様であった。すなわち C 群は endemic である。

Ad3 は 6 年間に 3 回秋から冬にかけて流行がみられたが、流行閑期にも消失することなく毎

月分離された。Ad3は流行するけれどもウイルスはendemicであることが実証された。

3) 年齢分布: Ad1, 2, 3, 5, 6すべて乳児期に分離されたが、大多数は5カ月以後であった。Ad1, 2, 5, 6 (C) は2才以下の乳幼児が60%以上を占め、以後加齢とともに急速に減少し6才以後は殆どなかった。これに対して、Ad3は4～5才をピークに年長児に広く分布した。

4) 抗体陽性率: 1993年に採取された血清を用い10才までのAd抗体の年齢別分布を調べた。Ad1, 2, 5, 6 (C) は1～2才で40～60%陽性で10才までにほとんど100%に達した。しかし、Ad3は1～2才で10%, 3～4才で20%, 5～6才で30%, 10才でも40%であった。Ad4およびAd7の抗体は10才まで検出されなかった。

5) 臨床像: 咽頭結膜熱はAd3に特徴的であったが、ARIとしては型別の特徴はなく、咽頭炎、扁桃炎が主要な症状で各型とも62～85%, 気管支炎および肺炎が18～19%に認められた。

## 考 察

1) 群別の細胞感受性: 従来はAdの分離にはHEFが最も優れているといわれているが、B (HEF>HEp-2), C (HEF=HEp-2), D (HEF<HEp-2) のように群によって感受性が異なり、Ad4 (D) のようにHEFに感受性の低いものもあるから、HEF, HEp-2を併用するマイクロプレート法が優れていることが示された。

2) 疫学: 小児ARIのほぼ4%がAd感染症であることはUSAの報告に一致する。

Ad1, 2, 5, 6 (C) は生後母性免疫が消失する5カ月以後乳幼児の間で常時伝播しているが、Ad5, 6は顕性感染(病院を訪れる例)は少ない。学童期までに80%以上が感染することもUSAの報告とほぼ一致する。したがって、C群は地域差はないと考えていいかもしれない。

Ad3患者の年齢分布が4～5才にピークが明瞭に示され、幼稚園が流行の主要な場であることが初めて示された。Ad3感染はプール熱の別名があるが、山形ではAd3感染は夏にもっとも少なく、流行は秋に始まるのでプールは流行を媒介していない。

Ad4は6年間に3万例から4株だけ、Ad7はまったく分離されなかったが、抗体陽性者が皆無だったことから当然の結果であり、少なくとも最近10年間小児の間でAd4, Ad7の流行がないことが確認された。以上の知見は新知見である。

3) 臨床像: USAの報告によるとAd1, 2, 5, 6 (C) は咽頭炎が主で下気道炎は5～7%にみられるとされているが、ほとんどおなじであった。Ad3の臨床像は結膜炎を伴う咽頭結膜熱の頻度がわずかに6.7%と低かったが、プールを媒介とする夏の流行がないからと思われる。肺炎による重症例(死亡例)がないのはAd7感染がないからであろう。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は1986年～1991年の6年間という長期間にわたって、山形市を中心とした26,793例の急性呼吸器感染症の患者を検索し、989例の患者から抽出されたアデノウイルスの検索を行ったものである。特にアデノウイルスの血清型別に発症時期、季節のパターンなどの疫学を明らかにした点で高く評価される。

予備審査ではいくつかの点が指摘されたが、特に目的を明確に述べる点については諸言で血清型に分別して、長期観察を行い、年別、季節別の変動・発症特徴を明らかにすることが明記された。

山形と仙台のデータの扱い方については、山形を主体とし、仙台その他全国的なデータをdiscussionの項で参照した。と同時に表題にも“Yamagata”を明記した。使用された分離プレートを用いることが急性呼吸器感染症のアデノウイルス分離に十分有効であること、この6年間では分離されたアデノウイルスは1－6型のみであったことなどが明記された。

取り扱われた患者のカテゴリーを明確にした。サマリーを追加し、ミスタイプなども修正し、論文の構成について改善した。

以上のことから提出された論文は医学博士としての学位論文として価値あるものと判断致します。